

KADAR C-REACTIVE PROTEIN, D-DIMER, DAN LAKTAT DEHIDROGENASE SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN COVID-19 PADA ANAK: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS

Laureen Celcilia¹, Macmilliac Lam¹

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Depok

ABSTRAK

Korespondensi:

Macmilliac Lam

Email Korespondensi:

macmilliac@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 04 Agustus 2021
Selesai revisi: 31
Oktober 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.446

Pendahuluan: *Coronavirus Disease* (COVID-19) merupakan penyakit infeksius akibat virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Di tengah lonjakan kasus COVID-19, Indonesia memiliki tingkat kematian anak akibat COVID-19 yang tertinggi di dunia. Belum banyak studi yang menjelaskan karakteristik laboratorium sebagai faktor prognosis COVID-19 berat pada anak. Kajian sistematis ini bertujuan untuk menilai faktor prognosis dari temuan laboratorium, khususnya *c-reactive protein* (CRP), D-dimer, dan laktat dehidrogenase (LDH), untuk memprediksi keparahan COVID-19 pada anak.

Metode: Penelusuran sistematis dilakukan melalui PubMed, Scopus, Cochrane, dan Google Scholars untuk mencari studi yang meninjau nilai prognosis dari CRP, D-dimer, dan LDH pada anak dengan COVID-19. Dua *reviewer* secara independen melakukan skrining judul dan abstrak, seleksi studi berdasarkan kriteria eligibilitas, ekstraksi data, dan penilaian risiko bias dengan instrumen *Newcastle-Ottawa Scale*.

Hasil: Kajian sistematis ini meninjau 11 studi dengan total 3424 subjek. Kadar CRP meningkat secara signifikan pada pasien anak dengan COVID-19 berat/kritis. Terdapat tren peningkatan D-dimer dan LDH pada kasus COVID-19 berat, tetapi bukti yang ada bersifat lemah.

Simpulan: Kadar CRP dapat menjadi biomarker potensial untuk memprediksi tingkat keparahan COVID-19 pada anak sehingga perawatan dini dan observasi ketat dapat dimulai untuk meningkatkan luaran COVID-19 pada pasien anak. Penelitian lebih lanjut mengenai kadar D-dimer dan LDH sebagai penanda keparahan COVID-19 masih dibutuhkan untuk memberikan rekomendasi kuat.

Kata Kunci: Biomarkers, COVID-19, C-Reactive Protein, Prognosis

LEVELS OF C-REACTIVE PROTEIN, D-DIMER, AND LACTATE DEHYDROGENASE AS PREDICTORS OF COVID-19 OUTCOME IN CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Background: Coronavirus Disease (COVID-19) is an infectious disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). During a surge in COVID-19 cases, Indonesia had the highest child mortality rate due to COVID-19. There have not been many studies that explain the laboratory characteristics as a prognostic factors of severe COVID-19 in children. This systematic review aimed to assess the prognostic factor of laboratory findings, specifically c-reactive protein (CRP), D-dimer, and lactate dehydrogenase (LDH), to predict the severity of COVID-19 in children.

Methods: We performed a systematic search with standardized descriptors and synonyms on August 1st, 2021 of the PubMed, Scopus, Cochrane, and Google Scholars to identify studies analyzing the prognostic value of CRP, D-dimer, and LDH in children with COVID-19. Two reviewers independently screened the retrieved titles and abstracts, selected eligible studies, extracted data from the included studies, and appraised the risk of bias using the Newcastle-Ottawa Scale.

Results: Eleven studies with a total of 3424 subjects were selected. CRP levels were significantly increased in pediatric patients with severe/critical COVID-19. An increasing trend of D-dimer and LDH was observed in severe COVID-19 cases, but the evidence is weak.

Conclusion: CRP levels can be a potential biomarker to predict greater severity of COVID-19 in children, so early management and close observation can be initiated to improve the outcome of COVID-19 in pediatric patients. Further studies on D-dimer and LDH levels as markers of COVID-19 severity are still needed to provide strong recommendations.

Keywords: COVID-19, C-Reactive Protein, Biomarkers, Prognosis

1. PENDAHULUAN

Coronavirus Disease (COVID-19) adalah penyakit infeksius yang disebabkan oleh virus corona baru, yakni Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).^[1] Berdasarkan data Satuan Tugas Penanganan COVID-19 per 31 Juli 2021, kasus positif COVID-19 telah mencapai 3.409.658 orang dengan 12,83% di antaranya merupakan anak-anak berusia 0-18 tahun.^[2] Sebuah studi yang dilakukan di Nusa Tenggara Barat melaporkan sebanyak 37,7% anak yang bergejala dirawat di rumah sakit akibat COVID-19 dengan sebagian besar memiliki gejala berat, terutama pneumonia (70%).^[3] Selain itu, studi yang meneliti tingkat mortalitas di salah satu rumah sakit tersier di Jakarta menemukan angka kematian pada kasus terkonfirmasi COVID-19 pada anak adalah 40%.^[4] Meskipun jumlah kematian anak akibat COVID-19 di Indonesia lebih rendah dibandingkan kelompok usia lain, tetapi jumlah tersebut merupakan yang tertinggi di dunia (1,01%), mengalahkan Amerika Serikat (0,26%) yang termasuk negara

dengan total kasus COVID-19 tertinggi di dunia.^[2,5]

Sebagian besar anak dengan COVID-19 mempunyai gejala ringan atau tidak menunjukkan gejala sama sekali.^[6] Namun, beberapa kasus COVID-19 ringan dapat berkembang menjadi penyakit yang parah dengan komplikasi yang mengancam jiwa sehingga memerlukan rawat inap, perawatan intensif, atau ventilator.^[7] Oleh karena itu, identifikasi dan pengobatan dini pada pasien sangat penting untuk mengurangi keparahan penyakit. Sejumlah studi telah menunjukkan bahwa perubahan kadar *biomarker* darah memiliki kaitan dengan tingkat keparahan dan kematian pasien dengan COVID-19.^[8-11] Salah satunya yaitu serum *c-reactive protein* (CRP) yang kadarnya berubah secara signifikan pada pasien COVID-19 berat. CRP adalah protein yang diproduksi oleh hati sebagai penanda awal infeksi.^[7] Ada pula D-dimer, yakni produk degradasi fibrin yang berpotensi sebagai biomarker yang menandakan terjadinya koagulopati, suatu indikator penting dari perkembangan

penyakit COVID-19. [12,13] Selain itu, enzim laktat dehidrogenase (LDH) juga ditemukan meningkat pada sebagian besar pasien COVID-19. [14]

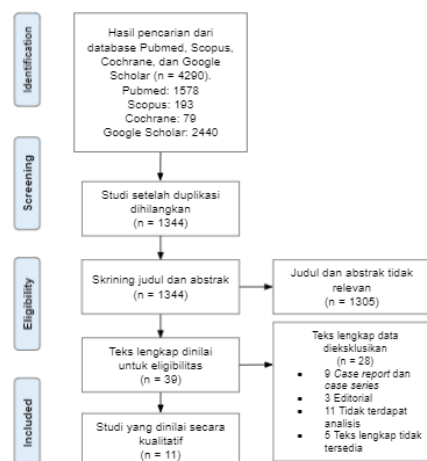
Ketiga *biomarker* di atas terbukti memiliki hubungan yang signifikan dengan keparahan COVID-19, khususnya pada orang dewasa. Akan tetapi, temuan laboratorium pada anak dengan COVID-19 berbeda pada orang dewasa. [15] Maka dari itu, kajian sistematis ini bertujuan untuk mengevaluasi bukti tentang fungsi biomarker CRP, D-dimer, dan LDH dalam memprediksi keparahan COVID-19 pada anak. Dengan demikian, identifikasi dan penanganan dapat dilakukan lebih cepat dan efektif sehingga diharapkan dapat menurunkan angka mortalitas anak akibat COVID-19.

2. METODE

2.1 Strategi Pencarian

Tinjauan sistematis ini dibuat berdasarkan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA). Kami melakukan pencarian pada database PubMed, Scopus, Cochrane, dan Google Scholars antara 1 Januari 2020 dan 1 Agustus 2021 dengan menggunakan kata kunci "child", "pediatric", "C-Reactive Protein", "Lactate Dehydrogenase", "D-dimer", "coronavirus 2019", "COVID-19", "2019-nCoV", "SARS-CoV-2", dan "outcome". Studi yang ditinjau adalah studi dalam bahasa Inggris.

Kami menetapkan kriteria inklusi sebagai berikut: (1) studi non-RCT atau studi observasional lainnya, (2) subjek studi merupakan pasien anak dengan COVID-19, (3) studi yang mempelajari signifikansi CRP, D-dimer, atau LDH terhadap luaran COVID-19. Semua studi dievaluasi oleh dua *reviewer* (ML dan LC) dengan menyaring judul dan abstrak untuk dinilai relevansi dan kelayakannya. Teks lengkap (*full text*) dari referensi yang dianggap memenuhi syarat oleh setidaknya satu peninjau kemudian dipelajari. Studi yang memenuhi syarat untuk diambil adalah studi observasional yang memberikan data yang jelas berupa temuan laboratorium kasus COVID-19 pada pasien anak dan dapat diekstraksi. Kami mengeksklusi studi editorial, *case series*, dan *case report*, serta artikel lengkap (*full text*) yang tidak dapat diakses.



Gambar 1. Strategi Pencarian Literatur.

2.2 Ekstraksi Data dan Penilaian Kualitas Studi

Dari studi yang terkumpul, kami mengekstraksi data-data yang relevan. Data yang relevan meliputi penulis dan tahun publikasi, desain studi, ukuran sampel, usia, hasil laboratorium, dan luaran. Studi-studi non RCT akan dinilai kualitasnya menggunakan *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) dengan skor 7-9 dianggap memiliki risiko bias yang rendah, skor 4-6 memiliki risiko bias yang tinggi, dan skor 0-3 memiliki risiko bias sangat tinggi. Penilaian kualitas studi dilakukan oleh kedua *reviewer* (ML dan LC). Jika terdapat perbedaan, akan dilakukan diskusi hingga tercapai kesepakatan antara kedua penulis.

3. PEMBAHASAN

3.1 Hasil Seleksi Studi

Dalam kajian sistematis ini, 11 studi ditinjau dengan total pasien anak yang terkonfirmasi positif COVID-19 sebanyak 3424 orang. Sebelas studi tersebut terdiri dari 9 studi kohort retrospektif dan 2 studi kohort prospektif. Terdapat tiga studi yang meneliti ketiga marker (CRP, D-dimer, LDH), tiga studi yang meneliti marker CRP dan D-dimer, satu studi yang meneliti marker CRP dan LDH, dan empat studi meneliti satu marker (CRP). Karakteristik studi dan hasil ekstraksi data dapat dilihat pada Tabel 1. Berdasarkan penilaian kualitas studi, enam studi memiliki skor 9 dan lima studi memiliki skor 8. Hal ini berarti studi yang diinklusi dalam kajian

sistematis ini memiliki kualitas baik dan risiko bias yang rendah. Rincian penilaian studi dapat dilihat pada Tabel 2 di bagian Lampiran.

3.2 Analisis dan Pembahasan Studi

Deteksi dini anak-anak yang terinfeksi SARS-CoV-2 yang berisiko menjadi kasus COVID-19 berat sangat penting untuk merencanakan perawatan karena pasien anak yang terkena dampak parah memerlukan perawatan dan layanan berkualitas tinggi yang hanya dapat diberikan jika ketersediaan ICU memadai. Perawatan inap anak-anak yang berisiko sebelum perkembangan manifestasi klinis semakin parah sangat penting untuk meningkatkan luaran penyakit, mengurangi keperluan untuk perawatan invasif, durasi tinggal di rumah sakit, dan risiko kematian.^[16]

Banyak publikasi telah meneliti karakteristik klinis, biologis, dan radiologis dari COVID-19.^[17] Beberapa faktor prognosis seperti jumlah limfosit, laktat dehidrogenase, D-dimer, interleukin 6, prokalsitonin, dan CRP telah dievaluasi^[18], tetapi kekuatan prediksi dari masing-masing *biomarker* ini dalam klasifikasi penyakit dan prognosis COVID-19 pada anak sebagian besar masih belum jelas.

Tabel 1. Hasil Ekstraksi Data.

Studi	Desain Studi	Periode Studi	Lokasi Studi	Setting Rumah Sakit	Ukuran Sampel	Usia (Range)	Derajat Penyakit	Komorbiditas	CRP	Luaran D-Dimer	LDH
Swann O et al, 2020	Studi kohort prospektif	17 Januari-3 Juli 2020	Inggris, Wales, dan Skotlandia	260 rumah sakit di 3 negara (<i>standard ward</i> dan ICU)	651	0-19 tahun	MIS-C dan non-MIS-C	Gangguan pernapasan, penyakit jantung, dan obesitas	Anak yang dirawat di ICU memiliki kadar CRP yang lebih tinggi daripada yang dirawat di ruang bangsal ($p<0,001$)	-	-
Fisler G et al, 2020	Studi kohort retrospektif	1 Februari-24 April 2020	New York	Rumah sakit satelit dan tersier (PICU dan non-PICU)	77	0-21 tahun	Berat	Prematuritas, gangguan pernapasan, penyakit jantung, diabetes, gangguan imun, penyakit ginjal, kanker, transplantasi sumsum tulang, dan gangguan genetik	Terdapat perbedaan jumlah CRP yang signifikan antara pasien anak yang dirawat di PICU dan yang tidak ($p=0,005$)	-	-

Qiu H et al, 2020	Studi kohort retrospektif	17 Januari-1 Maret 2020	Cina	Rumah sakit tersier (<i>standard ward</i>)	36	0-16 tahun	Ringan/ Sedang	Tidak ada	Tidak terdapat hubungan signifikan antara peningkatan CRP dengan keparahan penyakit (p=0,072)	Terdapat hubungan signifikan antara peningkatan D-dimer dengan keparahan penyakit (p=0,028)	-
Chao J et al, 2020	Studi kohort retrospektif	15 Maret-13 April 2020	New York	Rumah sakit tersier (<i>standard ward</i> dan PICU)	46	0-21 tahun	Kritis dan non-kritis	Obesitas, asma, gangguan imun, kejang, keganasan, dan penyakit jantung	Tingkat CRP secara signifikan lebih tinggi pada anak yg dirawat di ICU dibandingkan pada anak yang dirawat di ruang bangsal (p=0,02)	Tidak terdapat perbedaan kadar D-dimer yang signifikan pada anak yang dirawat di ICU dan ruang bangsal (p=0,36)	Tidak terdapat perbedaan kadar LDH yang signifikan pada anak yang dirawat di ICU dan ruang bangsal (p=0,84)
Storch-de-Gracia P et al, 2020	Studi kohort retrospektif	1 Maret-30 April 2020	Spain	Rumah sakit tersier (IGD, <i>standard ward</i> , dan PICU)	39	0-18 tahun	<i>Complicated</i> dan <i>uncomplicated</i>	Bronkiolitis obliterans, arthritis, aplasia sumsum tulang, anemia hemolitik, dan alergi	CRP meningkat secara signifikan pada anak-anak dengan komplikasi (p<0,001)	D-dimer meningkat secara signifikan pada anak-anak dengan komplikasi (p<0,001)	Tidak terdapat perbedaan kadar LDH yang signifikan pada anak-anak dengan maupun tanpa komplikasi (p=0,27)

Garazzi no S et al, 2021	Studi kohort retrospektif	Maret- Septembe r 2020	Italia	11 rumah sakit pediatrik (<i>standard ward</i> dan ICU)	759	0-17 tahun	Ringan/ Sedang/ Berat	Malformasi kongenital, asma, epilepsi, gangguan genetik, gangguan endokrin, kanker, penyakit hematologis, penyakit reumatologis, dan autisme	Tingkat CRP ditemukan lebih tinggi pada anak-anak dengan MIS-C dan membutuhkan dukungan ventilasi daripada anak- anak dengan penyakit ringan- sedang atau pneumonia (p <0,005)	-	-
Lu W et al, 2021	Studi kohort retrospektif	25 Januari- 20 Februari 2020	Cina	Rumah sakit rujukan COVID- 19 anak	121	0–15 tahun	Ringan/ Berat/ Kritis	Leukemia limfoblastik akut dan intususepsi	CRP secara signifikan lebih tinggi pada kelompok II (berat) dan III (kritis) dibandingkan kelompok I (sedang) (p<0,001)	-	-
Graff K et al, 2021	Studi kohort retrospektif	15 Maret- 8 Juli 2020	Colorado	Rumah sakit tersier (<i>standard ward</i> , PICU, dan NICU)	454	0-23 tahun	Kritis dan non-kritis	Penyakit pernapasan, penyakit gastrointestinal, gangguan endokrin, diabetes/predia- betes, penyakit jantung, penyakit neurologis, gangguan imun, gangguan psikiatri, dan prematuritas	Peningkatan CRP dikaitkan dengan kebutuhan perawatan kritis (p=0,02)	Peningkatan D-dimer tidak memiliki hubungan signifikan dengan keparahan penyakit (p=0,1)	-

Saleh N et al, 2021	Studi kohort prospektif	1 Maret-30 Desember 2020	Mesir	Rumah sakit tersier (<i>standard ward</i> dan PICU)	398	0-18 tahun	Berat dan non-berat	Epilepsi, immune thrombocytopenic purpura, gangguan ginjal, penyakit neurodegeneratif, <i>Arnold Chiari syndrome</i> , <i>Guillain barre syndrome</i> , defisiensi G6PD, thalassemia, dyskeratosis kongenital	Anak dengan COVID-19 berat memiliki CRP yang lebih tinggi dibandingkan COVID-19 tidak berat (p=0,03)	Anak dengan COVID-19 berat memiliki D-dimer yang lebih tinggi dibandingkan COVID-19 ringan (p=0,04)	-
Aykac K et al, 2021	Studi kohort retrospektif	12 April-25 Oktober 2020	Turki	<i>Teaching hospital</i>	518	3-17 tahun	Asimptomatik/Ringan/Sedang/Berat	Ada, tetapi tidak dijelaskan	CRP meningkat secara signifikan pada kelompok <i>severe/critical</i> (p=0,001)	-	LDH meningkat secara signifikan pada kelompok <i>severe/critical</i> (p=0,001)
Jat K et al, 2021	Studi kohort retrospektif	Maret-November 2020	India	5 pusat institusi medis	402	2-11 tahun	Asimptomatik/Ringan/Sedang/Berat	Penyakit jantung, leukemia, penyakit gastrointestinal, keganasan, penyakit ginjal, penyakit hematologis, gangguan sistem saraf pusat, penyakit reumatologis, gangguan pernapasan, dan immunodefisiensi	CRP meningkat secara signifikan pada COVID-19 berat (p=0,005)	Ditemukan sedikit peningkatan D-dimer tetapi tidak signifikan pada COVID-19 berat (p=0,435)	LDH meningkat secara signifikan pada COVID-19 berat (p=0,037)

Catatan: CRP, *C-reactive protein*; LDH, *Lactate dehydrogenase*; MIS-C, *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*; ICU, *Intensive Care Unit*; PICU, *Pediatric Intensive Care Unit*; G6PD, *Glucose-6-phosphate deficiency*

3.2.1 C-reactive protein (CRP)

C-reactive protein (CRP) merupakan protein fase akut yang berfungsi sebagai penanda awal inflamasi atau infeksi.^[19] CRP memiliki peran penting dalam resistensi *host* terhadap patogen invasif dan peradangan.^[20] Dalam keadaan infeksi atau inflamasi, CRP akan berikatan dengan fosfokolin dari patogen dan membran sel *host* untuk membantu fagositosis dan pembunuhan patogen.^[21] CRP telah digunakan sebagai prediktor dalam beberapa penelitian COVID-19 sebelumnya^[22-24], dan pada perkembangan penyakit pada MERS, influenza, dan pneumonia komunitas.^[8,25,26]

Kadar CRP yang terdeteksi pada pasien COVID-19 sangat penting dalam menilai tingkat keparahan penyakit.^[22,27,28] Nilai *cut-off* yang digunakan untuk menentukan peningkatan serum CRP sangat bervariasi antar studi. Dalam sebuah meta-analisis, *cut-off* CRP >10 mg/L telah terbukti menjadi prediktor luaran yang buruk pada COVID-19, dengan sensitivitas 51% dan spesifisitas 88%.^[29] Konsentrasi CRP dapat mencerminkan tingkat keparahan penyakit dan besarnya respons inflamasi akut.^[21] Selain itu, CRP juga berkorelasi dengan gagal napas akut pada pasien COVID-19 dewasa.^[30]

Pasien anak COVID-19 yang simptomatik berisiko untuk mengalami penyakit kritis dan memerlukan perawatan intensif.^[31] Penyakit kritis pada anak dapat dengan cepat berkembang menjadi ensefalopati, infark miokard atau gagal jantung, disfungsi koagulasi, dan gagal ginjal akut.^[32] Pasien dengan infeksi COVID-19 kritis akan dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU), kecuali jika dikontraindikasikan.^[33] Indikasi perawatan *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) yang paling umum adalah hipoksia dan ketidakstabilan hemodinamik.^[32] Studi oleh Graff et al^[34] menemukan bahwa anak-anak dengan COVID-19 yang membutuhkan perawatan intensif cenderung memiliki jumlah CRP yang lebih tinggi. Untuk setiap peningkatan 1 unit CRP, kebutuhan perawatan kritis meningkat sebesar 1,2 (OR=1,2; p=0,02).^[34] Temuan ini sesuai dengan studi oleh Chao et al^[35], Swann et al^[36], dan Fisler et al.^[31] Ketiga studi tersebut sepakat bahwa kadar CRP ditemukan lebih tinggi pada anak yang dirawat di ICU.^[31,35,36] Swann et al menemukan bahwa pasien anak yang

membutuhkan perawatan kritis memiliki kadar CRP yang lebih tinggi daripada anak yang dirawat di ruang biasa (p<0,001).^[36] Sejalan dengan itu, Fisler G et al melaporkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dari kadar CRP pada pasien anak yang dirawat di PICU dibandingkan yang tidak (p=0,005).^[31]

Studi oleh Lu et al^[37], Aykac et al^[38], dan Garazzino et al^[39] juga menunjukkan bahwa terdapat peningkatan CRP yang bermakna pada COVID-19 berat/kritis. Penelitian oleh Lu et al menyatakan bahwa kadar CRP ditemukan lebih tinggi pada grup II (berat) dan III (kritis) daripada kelompok I (sedang), dengan rerata tertinggi ada pada kelompok II (p<0,001).^[37] Studi oleh Aykac et al juga melaporkan bahwa pada kelompok *severe/critical*, sebanyak 70% pasien mengalami peningkatan kadar CRP (p=0,001).^[38] Hasil ini sesuai dengan penelitian oleh Garazzino et al yang menemukan bahwa pasien anak yang membutuhkan dukungan ventilasi dan mengalami MIS-C (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*) lebih mungkin memiliki tingkat CRP yang tinggi dibandingkan dengan anak-anak dengan penyakit ringan-sedang atau pneumonia (p<0,005).^[39] Anak-anak dengan COVID-19 yang memiliki manifestasi klinis demam persisten, ruam, konjungtivitis, dan gejala kardiovaskular dan gastrointestinal disebut sebagai *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C).^[40] Berdasarkan WHO, CRP dan prokalsitonin merupakan prediktor independen untuk diagnosis MIS-C.^[41]

Hasil yang serupa juga diungkapkan oleh Saleh et al^[42] dan Jat et al^[43] yang menemukan bahwa kadar CRP meningkat pada anak dengan COVID-19 berat. Studi oleh Saleh et al menyatakan bahwa kelompok II (*severe*) memiliki kadar CRP yang lebih tinggi daripada kelompok I (*non-severe*) (p=0,03).^[42] Studi oleh Jat et al juga melaporkan bahwa kadar CRP mengalami peningkatan yang bermakna pada COVID-19 berat (p=0,005).^[43] Selaras dengan itu, studi oleh Storch-de-Gracia et al^[44] menunjukkan bahwa kadar CRP secara signifikan lebih tinggi pada anak-anak yang mengalami komplikasi, dengan komplikasi tersering adalah gagal jantung akut (p<0,001). Hanya 1 studi yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara peningkatan CRP dengan keparahan penyakit, yakni studi oleh Qiu et

al.^[45] Perbedaan hasil ini disebabkan karena ukuran sampel pada studi tersebut sedikit sehingga kurang menggambarkan karakter populasi secara persis.

3.2.2 D-dimer

Peningkatan kadar D-dimer sangat sering ditemukan pada pasien dewasa dengan COVID-19.^[46] D-dimer yang tersusun dari dua fragmen D dari fibrin dibentuk oleh aktivasi enzim plasmin.^[47] Beberapa penelitian melaporkan peningkatan kadar D-dimer pada pasien pneumonia, yang menunjukkan indikasi adanya hiperkoagulasi darah dan trombosis.^[48] Tes D-dimer biasanya digunakan dalam praktik klinis untuk menyingkirkan diagnosis trombosis vena dalam dan emboli paru serta mengonfirmasi diagnosis koagulasi intravaskular diseminata (DIC).^[49]

Pada percobaan model tikus dengan penyakit SARS-CoV, terdapat peningkatan aktivitas urokinase yang menyebabkan hiperfibrinolisis melalui peningkatan pembelahan plasminogen menjadi plasmin aktif sehingga menyebabkan kerusakan alveolar difus dan cedera paru akut.^[50] Penelitian terbaru mengenai perubahan laboratorium pada pasien COVID-19 telah mencatat bahwa peningkatan D-dimer mungkin terkait dengan perkembangan penyakit COVID-19.^[51] Namun, kajian sistematis ini menunjukkan hasil yang bervariasi. Studi oleh Saleh et al menemukan bahwa keparahan COVID-19 secara signifikan lebih tinggi pada anak-anak dengan tingkat D-dimer yang lebih tinggi ($p=0,04$).^[42] Temuan ini diperkuat dengan hasil studi oleh Qiu et al yang menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara keparahan penyakit COVID-19 pada anak dengan peningkatan D-dimer ($p=0,028$).^[45] Hal ini sejalan dengan studi oleh Storch-de-Gracia et al yang menemukan peningkatan D-dimer yang signifikan pada anak-anak dengan komplikasi ($p<0,001$).^[44] Hasil yang serupa juga ditunjukkan oleh penelitian lain pada orang dewasa yang menemukan bahwa nilai D-dimer pada pasien yang meninggal akibat COVID-19 mencapai 9 kali lipat lebih tinggi dibandingkan pasien yang sembuh.^[52]

Meskipun begitu, fenomena yang berbeda diungkapkan pada studi oleh Graff et al^[34], Jat et al^[43], dan Chao et al.^[35] Studi oleh Graff et al menemukan bahwa tidak

ada hubungan yang signifikan antara peningkatan D-dimer dengan keparahan penyakit COVID-19 pada anak ($p=0,1$).^[34] Akan tetapi, peningkatan jumlah D-dimer pada anak dengan penyakit kritis di sini sangat jelas sehingga D-dimer masih dianggap bermanfaat sebagai indikator keparahan penyakit. Sementara itu, studi oleh Jat K et al menemukan hanya sedikit peningkatan D-dimer pada anak dengan COVID-19 berat tetapi tidak signifikan ($p=0,435$).^[43] Hal ini dikarenakan Jat et al mengeksklusi subjek dengan MIS-C (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*). Sedangkan, pada kondisi hiperinflamasi seperti MIS-C, D-dimer biasanya ditemukan meningkat secara signifikan. Variabilitas hasil penelitian mengenai hubungan kadar D-dimer dengan tingkat keparahan penyakit yang dibahas dalam kajian sistematis ini menunjukkan bahwa jumlah studi yang lebih banyak masih diperlukan untuk membuat rekomendasi yang konklusif.

3.2.3 Laktat dehidrogenase (LDH)

LDH adalah enzim intraseluler yang ditemukan dalam sel di hampir semua sistem organ. LDH berfungsi untuk mengatalisis interkonversi piruvat menjadi laktat dan NADH menjadi NAD⁺ secara bersamaan.^[14] Enzim ini disusun oleh dua subunit utama (subunit A dan B) yang terdapat pada manusia dalam lima isozim yang berbeda (LDH-1 dalam kardiomiosit, LDH-2 dalam sistem retikuloendotelial, LDH-3 pada pneumosit, LDH-4 di ginjal dan pankreas, dan LDH-5 di hati dan otot lurik).^[53] LDH merupakan *marker* dari berbagai keadaan inflamasi, misalnya infeksi, keganasan, infark miokard, sepsis, atau penyakit kardiopulmoner.^[54] Peningkatan LDH dapat mencerminkan kerusakan jaringan/sel dan dianggap sebagai tanda umum infeksi virus atau kerusakan paru-paru, seperti pneumonia yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Khususnya, pada pasien dengan COVID-19 berat atau penyakit interstisial paru yang parah, ditemukan peningkatan LDH yang signifikan.^[55] Hal ini sesuai dengan studi oleh Jat et al yang menunjukkan bahwa kadar LDH lebih tinggi secara signifikan pada kasus COVID-19 berat ($p=0,037$).^[43] Temuan ini juga didukung oleh Aykac et al yang menyatakan bahwa terdapat peningkatan LDH yang bermakna pada kelompok *severe/critical* ($p=0,001$).^[38]

COVID-19 dapat menyebabkan perfusi jaringan yang tidak memadai dan kegagalan multi organ melalui berbagai mekanisme yang menyebabkan peningkatan LDH. Dengan demikian, kadar LDH yang tinggi dapat digunakan sebagai *biomarker* untuk keparahan penyakit.^[56]

Namun, beberapa studi justru menunjukkan hasil yang berbeda. Studi oleh Chao et al menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna dari kadar LDH pada anak yang dirawat di ruang ICU dengan yang dirawat di ruang bangsal ($p=0,84$).^[35] Storch-de-Gracia et al juga menyatakan bahwa peningkatan kadar LDH tidak signifikan pada anak-anak tanpa atau dengan komplikasi ($p=0,27$).^[44] Kesimpulan dari studi-studi di atas menunjukkan bahwa terdapat tren peningkatan LDH pada kasus COVID-19 berat, akan tetapi bukti ini bersifat lemah. Oleh sebab itu, hasilnya masih perlu dikonfirmasi melalui penelitian dengan tingkat validitas yang lebih tinggi.

3.3 Limitasi studi

Keterbatasan dari kajian sistematis ini adalah studi yang tidak tersedia naskah lengkapnya tidak dimasukkan karena gambaran keseluruhan studi tidak dapat diperoleh dari abstrak saja. Selain itu, ketersediaan pemeriksaan laboratorium untuk CRP, terutama D-dimer dan LDH, masih terbatas di Indonesia sehingga tidak selalu dapat dilakukan di fasilitas kesehatan kecuali di rumah sakit rujukan tersier. Selanjutnya, pengambilan data dari studi-studi yang terlibat dalam kajian ini dilakukan pada tahun 2020. Terjadinya mutasi *strain* virus korona dari waktu ke waktu memungkinkan adanya perbedaan dari hasil temuan laboratorium. Oleh karena itu, studi berskala besar masih diperlukan di kemudian hari untuk mengonfirmasi nilai prognosis dari *marker* CRP, D-dimer, dan LDH terhadap luaran COVID-19 pada anak.

4. KESIMPULAN

4.1 Simpulan

Kesimpulan dari kajian sistematis ini menunjukkan signifikansi dari kadar *c-reactive protein* (CRP) sebagai prediktor luaran COVID-19 pada anak. Peningkatan kadar CRP juga dikaitkan dengan kebutuhan perawatan kritis pada pasien anak. Akan tetapi, studi yang mempelajari tingkat D-dimer dan laktat dehidrogenase (LDH) sebagai prediktor keparahan COVID-

19 pada anak masih sedikit jumlahnya sehingga sulit untuk membuat rekomendasi yang kuat. Oleh karena itu, hasil kajian sistematis ini mendukung penggunaan *biomarker* CRP sebagai parameter laboratorium untuk memprediksi luaran COVID-19. Dengan demikian, diharapkan penilaian hasil laboratorium yang adekuat ini dapat membantu pengenalan risiko keparahan, serta menentukan tatalaksana yang tepat sehingga turut menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat COVID-19 pada anak.

4.2 Saran

Kami menyarankan lebih banyak penelitian yang dilakukan mengenai hasil laboratorium COVID-19 pada anak agar dapat mengonfirmasi hasil-hasil tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May;55(5):105951.
2. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Peta sebaran [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
3. Indriyani SAK, Dewi NE, Kartasasmita CB. Characteristics and outcomes of children with Covid-19: Evidence from West Nusa Tenggara Province, Indonesia. *Arch Pediatr Infect Dis* [Internet]. 2021 Jan 31 [cited 2021 Oct 13]; Available from: <https://sites.kowsarpub.com/apid/articles/111762.html>
4. Dewi R, Kaswandani N, Karyanti MR, Setyanto DB, Pudjiadi AH, Hendarto A, et al. Mortality in children with positive SARS-CoV-2 polymerase chain reaction test: Lessons learned from a tertiary referral hospital in Indonesia. *Int J Infect Dis*. 2021 Jun;107:78–85.
5. Children and COVID-19: State-level data report [Internet]. 2021 Jul 26 [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
6. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2021 Aug 6]. Available from:

- <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/groups/families-children.html>
7. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020.
 8. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol.* 2020.
 9. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020.
 10. Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, et al. C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(5).
 11. Ali N. Is SARS-CoV-2 associated with liver dysfunction in COVID-19 patients? *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(4):84–6.
 12. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2020;510:475–82.
 13. Yu B, Li X, Chen J, Ouyang M, Zhang H, Zhao X, et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;1–10.
 14. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med.* 2020;38(9):1722–6.
 15. Tiruneh FT. Clinical profile of COVID-19 in children, review of existing literatures. *Pediatr Health Med Ther.* 2020;11:385–92.
 16. Esposito S, Caramelli F, Principi N. What are the risk factors for admission to the pediatric intensive unit among pediatric patients with COVID-19? *Ital J Pediatr.* 2021 May 3;47(1):103.
 17. Zhang J, Yu M, Tong S, Liu L-Y, Tang L-V. Predictive factors for disease progression in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *J Clin Virol.* 2020.
 18. Tan L, Kang X, Ji X, Li G, Wang Q, Li Y, et al. Validation of predictors of disease severity and outcomes in COVID-19 patients: a descriptive and retrospective study. *Med N Y N.* 2020 Dec 18;1(1):128-138.
 19. Ahnach M, Zbiri S, Nejari S, Ousti F, Elkettani C. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem.* 2020 Oct 2;39(4):500–7.
 20. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020 Jun;50(4):332–4.
 21. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J.* 2021 Jan 15;42(23):2270–9.
 22. Chen Z, Tong L, Zhou Y, Hua C, Wang W, Fu J, et al. Childhood COVID-19: a multicentre retrospective study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Sep;26(9):1260.
 23. Sun D, Zhu F, Wang C, Wu J, Liu J, Chen X, et al. Children infected with SARS-CoV-2 from family clusters. *Front Pediatr.* 2020;8:386.
 24. Ma H, Hu J, Tian J, Zhou X, Li H, Laws MT, et al. A single-center, retrospective study of COVID-19 features in children: a descriptive investigation. *BMC Med.* 2020 May 6;18:123.
 25. Xu H, Liu E, Xie J, Smyth RL, Zhou Q, Zhao R, et al. A follow-up study of children infected with SARS-CoV-2 from western China. *Ann Transl Med.* 2020 May;8(10):623.
 26. Korkmaz MF, Türe E, Dorum BA, Kılıç ZB. The epidemiological and clinical characteristics of 81 children with COVID-19 in a pandemic hospital in Turkey: an observational cohort study. *J Korean Med Sci.* 2020 Jun 29;35(25):236.
 27. Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, Grifoni A, Okba NMA, Endeman H, et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Immunol.* 2020 Jun 26;5(48):2071.
 28. Bilgir O, Bilgir F, Calan M, Calan OG, Yuksel A. Comparison of pre- and post-levothyroxine high-sensitivity c-reactive protein and fetuin-a levels in subclinical hypothyroidism. *Clinics.* 2015 Feb;70(2):97–101.

29. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020 Jan 1;14:6.
30. Fan L, Li D, Xue H, Zhang L, Liu Z, Zhang B, et al. Progress and prospect on imaging diagnosis of COVID-19. *Chin J Acad Radiol*. 2020 Mar 18;1–10.
31. Fisler G, Izzard SM, Shah S, Lewis D, Kainth MK, Hagmann SHF, et al. Characteristics and risk factors associated with critical illness in pediatric COVID-19. *Ann Intensive Care*. 2020 Dec 19;10(1):171.
32. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *J Emerg Med*. 2020 Apr;58(4):712–3.
33. Thomson RJ, Hunter J, Dutton J, Schneider J, Khosravi M, Casement A, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit in London: A prospective observational cohort study. *PLoS ONE*. 2020 Dec 15;15(12):2.
34. Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Risk factors for severe COVID-19 in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Apr 1;40(4):137–45.
35. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 at a tertiary care medical center in New York city. *J Pediatr*. 2020 Aug 1;223:14–19.
36. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *The BMJ*. 2020 Aug 27;370:3249.
37. Lu W, Yang L, Li X, Sun M, Zhang A, Qi S, et al. Early immune responses and prognostic factors in children with COVID-19: a single-center retrospective analysis. *BMC Pediatr*. 2021 Apr 17;21(1):181.
38. Aykac K, Yayla BCC, Ozsurekci Y, Evren K, Oygur PD, Gurlevik SL, et al. The association of viral load and disease severity in children with COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(5):3077–83.
39. Garazzino S, Lo Vecchio A, Pierantoni L, Calò Carducci F, Marchetti F, Meini A, et al. Epidemiology, clinical features and prognostic factors of pediatric SARS-CoV-2 infection: results from an Italian multicenter study. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 6]; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract=3731450>
40. Ozsurekci Y, Gurlevik S, Kesici S, Akca UK, Oygur PD, Aykac K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Turkey: first report from the Eastern Mediterranean. *Clin Rheumatol*. 2021 Feb 12;1–11.
41. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Oct 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
42. Saleh NY, Aboelghar HM, Salem SS, Ibrahim RA, Khalil FO, Abdelgawad AS, et al. The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics. *BMC Pediatr*. 2021 Mar 25;21(1):144.
43. Jat KR, Sankar J, Das RR, Ratageri VH, Choudhary B, Bhat JI, et al. Clinical profile and risk factors for severe disease in 402 children hospitalized with SARS-CoV-2 from India: collaborative Indian pediatric COVID study group. *J Trop Pediatr* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Aug 6];67(3). Available from: <https://doi.org/10.1093/tropej/fmab048>
44. Storch-de-Gracia P, Leoz-Gordillo I, Andina D, Flores P, Villalobos E, Escalada-Pellitero S, et al. Clinical spectrum and risk factors for complicated disease course in children admitted with SARS-CoV-2 infection. *An Pediatr (Barc)*. 2020 Nov 1;93(5):323–33.
45. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):689–96.

46. Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An up-to-date review. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 6];0. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.607647/full#T2>
47. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2020 Nov 1;13(11):1265–75.
48. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res*. 2020 Jul 3;21(1):169.
49. Halaby R, Popma CJ, Cohen A, Chi G, Zacarkim MR, Romero G, et al. D-Dimer elevation and adverse outcomes. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Jan;39(1):55–9.
50. Gralinski LE, Bankhead A, Jeng S, Menachery VD, Proll S, Belisle SE, et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio*. 2013 Aug 6;4(4):271.
51. Yu H-H, Qin C, Chen M, Wang W, Tian D-S. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Nov;195:219–25.
52. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
53. Martinez-Outschoorn UE, Prisco M, Ertel A, Tsigos A, Lin Z, Pavlides S, et al. Ketones and lactate increase cancer cell “stemness”, driving recurrence, metastasis and poor clinical outcome in breast cancer. *Cell Cycle*. 2011 Apr 15;10(8):1271–86.
54. Szarpak L, Ruetzler K, Safiejko K, Hampel M, Pruc M, Kanczuga - Koda L, et al. Lactate dehydrogenase level as a COVID-19 severity marker. *Am J Emerg Med*. 2021 Jul;45:638–9.
55. Bartziokas K, Kostikas K. Lactate dehydrogenase, COVID-19 and mortality. *Med Clin (Barc)*. 2021 Jan 8;156(1):37.
56. Martha JW, Wibowo A, Pranata R. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J* [Internet]. 2021 Jan 14 [cited 2021 Aug 2]; Available from: <https://pmj.bmj.com/content/early/2021/01/14/postgradmedj-2020-139542>.

Lampiran

Tabel 2. Penilaian Kualitas Studi.

Non-RCT studies (Newcastle-Ottawa Scale)													
Categories	Item No.	Quality assessment criteria	Graff K et al, 2021	Garazzino S et al, 2021	Saleh N et al, 2021	Lu W et al, 2021	Jat K et al, 2021	Aykac K et al, 2021	Qiu H et al, 2020	Chao J et al, 2020	Storch-de-Gracia et al, 2020	Swann O et al, 2020	Fisler G et al, 2020
Selection	1	Representativeness of the intervention cohort	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	-	-	✓	✓
	2	Selection of the non-intervention cohort	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	3	Ascertainment of intervention	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	4	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Selection (for case-control studies)	5	Is the case definition adequate?											
	6	Representativeness of the cases											
	7	Selection of controls											
	8	Definition of controls											
Comparability	9	Study controls for one most important factor	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	10	Study controls for any additional factor	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Comparability (for case-control studies)	11	Study controls for one most important factor											
	12	Study controls for any additional factor											
Outcome	13	Assessment of outcome	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	14	Was follow-up long enough for outcomes to occur?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	15	Adequacy of follow up of cohorts	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓
Exposure (for case-control studies)	16	Ascertainments of exposure											
	17	Same method of ascertainment for cases and controls											
	18	Non-response rate											
Overall Quality Score (Maximum = 9)			9	9	9	9	8	9	8	8	8	8	9